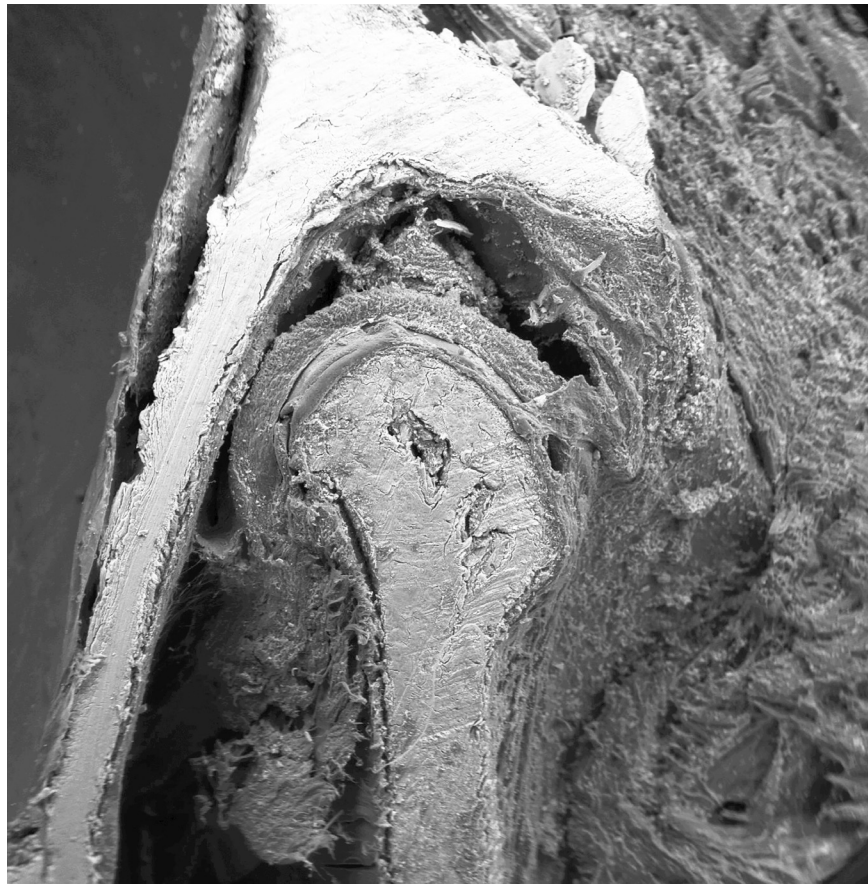


■ Articulación temporo-mandibular de un feto humano de 28 semanas DIU

Técnica: Microscopia electrónica de barrido 480X

La imagen permite identificar la ubicación del hueso temporal y definición de la cavidad glenoidea inmadura que está estableciendo su caracterización morfológica. En ella se aloja tejido conectivo ordinario vascularizado el cual se está diferenciando en la membrana sinovial.

En la porción inferior se hace evidente en disco interarticular, definiendo en espacio infradiscal todavía virtual. El cóndilo mandibular se encuentra asociado con cartilago de crecimiento en cual se observa como una almohadilla regular.



■
Fotografía 2

6/1/2011 11:24:25 AM | HV 30.0 kV | Det Mix | Mag 100x | VacMode Low vacuum |
Fotografía realizada en los laboratorios de la Universidad Nacional de Colombia |  1.0 mm

Zoila Castañeda Murcia, OD, MSc. Universidad El Bosque, Colombia.

© Todos los derechos reservados. Esta fotografía no puede ser reproducida ni total ni parcialmente, sin el permiso previo de la autora.



Artículo original

Estudio de costo-efectividad en hipertensión arterial pulmonar Grupo 1: riociguat y sildenafil

Study of cost-effectiveness in pulmonary arterial hypertension Group 1: riociguat and sildenafil

Estudo de custo-efetividade na hipertensão arterial pulmonar Grupo 1: riociguat e sildenafil

Recibido: 21 | 01 | 2019

Aprobado: 25 | 04 | 2019

DOI: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i1.2638>

Jhoan S. Barajas Tarazona

orcid.org/0000-0001-9543-1580

Economista, especialista en economía y gestión de la salud, Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá D.C., Colombia.

Jessica L. Linares Leguizamón

orcid.org/0000-0001-9862-7108

Enfermera, especialista en economía y gestión de la salud, Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: jhoans.barajast@gmail.com.

Resumen

Introducción. En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP); sin embargo, la adopción de estas conlleva un aumento considerable de los costos por parte de las entidades promotoras de salud.

Objetivo. Evaluar la costo-efectividad de riociguat *versus* sildenafil en monoterapia para pacientes con diagnóstico de HAP del Grupo 1 en las clases funcionales II y III.

Materiales y métodos. Se diseñó un modelo de Márkov donde todos los individuos inician en clase funcional II con alguna de las dos terapias evaluadas en monoterapia y tienen como desenlaces principales la progresión a la clase funcional IV y la muerte. Se realizó un análisis probabilístico y determinístico de sensibilidad.

Resultados. Se encontró una relación de costo-efectividad de riociguat frente a sildenafil de \$529.213.933; sin embargo, en el umbral de aceptabilidad para Colombia este no es costo-efectivo.

Conclusión. Se aconseja la implementación de sildenafil como medicamento de primera línea.

Palabras claves: Hipertensión Pulmonar; Citrato de Sildenafil; Enfermedades Pulmonares; Enfermedad Cardiopulmonar; Guaninato ciclasa.

Abstract

Introduction: In recent years, new therapies have been developed for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), but with considerable increase in costs for health services.

Objective: To assess the cost-effectiveness of riociguat versus sildenafil monotherapy for patients diagnosed with Group 1 PAH in functional classes II and III.

Materials and methods: A model of Markov was designed. All the individuals in functional class II started one of the two drugs in monotherapy. The main outcomes were the progression to functional class IV or death. A probabilistic and deterministic sensitivity analysis was made.

Results: A cost-effectiveness relationship of riociguat versus sildenafil of \$ 529,213,933 was found. However, at the threshold of acceptability for Colombia, this is not cost-effective.

Conclusion: The implementation of sildenafil as a first line medication is advised.

Keywords: Pulmonary hypertension; Sildenafil Citrate; Lung diseases; Cardiopulmonary disease; Guaninato cyclase.

Resumo

Introdução. Nos últimos anos, novas terapias foram desenvolvidas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP); a adoção destes leva a um aumento considerável de custos por entidades promotoras da saúde.

Objetivo. Avaliar a relação custo-efetividade do tratamento com riociguat versus monoterapia com sildenafil em pacientes com diagnóstico de HAP do Grupo 1 nas classes funcionais II e III.

Materiais e métodos. Foi desenhado um modelo de Markov onde todos os indivíduos iniciam na classe funcional II com uma das duas terapias avaliadas em monoterapia e têm como principais desfechos a progressão para classe funcional IV e morte. Uma análise de sensibilidade probabilística e determinística foi realizada.

Resultados. Uma relação de custo-efetividade de riociguat versus sildenafil de \$ 529.213.933 foi encontrada; No entanto, no limiar de aceitabilidade para a Colômbia, isso não é rentável.

Conclusão. Recomenda-se a implementação de sildenafil como medicamento de primeira linha.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar; Citrato de sildenafil; Doenças pulmonares; Doença cardiopulmonar; Guaninato ciclase.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico definido como el aumento de la presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo. Esta patología se caracteriza por una remodelación obstructiva en el lecho vascular que produce un aumento progresivo de la resistencia arterial pulmonar y provoca una sobrecarga paulatina y posterior disfunción del ventrículo derecho; por lo general es evaluada por medio de un cateterismo cardiaco derecho (1,2).

La HP se compone de cinco grupos, de los cuales la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es el primero; esta se caracteriza por diferentes patologías (idiopática, hereditaria, inducida por medicamentos o tóxicos) y se asocia a conectivitis, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas y esquistosomiasis (2). De igual manera, se presenta una clasificación de la gravedad de la enfermedad en cuatro clases funcionales (CF) por parte de la *New York Heart Association*. En la primera clase no se evidencian limitaciones en la actividad física, mientras que en la segunda y tercera se presenta disnea, fatiga, dolor torácico o pre síncope;

en la cuarta se observan todos los síntomas previos con una exacerbación en reposo, además de signos de insuficiencia ventricular derecha (3).

La HAP es una patología con poca prevalencia a nivel mundial. Los datos epidemiológicos procedentes de Europa reflejan una prevalencia de 5 a 10 casos por cada millón de habitantes y una incidencia de 1 a 2,4 casos al año por cada millón de habitantes (4); adicional a ello, se evidencia una razón de mujeres:hombres de 1,8:1. En Estados Unidos la tasa de mortalidad estandarizada por edad oscila entre 4,5 y 12,3 casos por cada 100.000 habitantes (5). En lo que respecta a Sudamérica, Brasil aporta su experiencia con una cohorte de 178 casos nuevos de HAP confirmada por cateterismo cardiaco derecho en un centro de referencia entre 2008 y 2013; la edad promedio de la población examinada era de 46 años, predominaban las mujeres (3,3:1) y el 45,5% pertenecía a la CF III o IV (6). Para el caso colombiano no existen datos que permitan estimar medidas de prevalencia ni incidencia.

El diagnóstico de la HAP es un proceso escalonado y de exclusión que parte de la sospecha clínica, requiere en sus primeros pasos la confirmación del diagnóstico para la identificación de la etiología específica y culmina con la evaluación de la gravedad. Este proceso se vale de parámetros clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos, biomarcadores y de capacidad de ejercicio, siendo este último el de mayor uso para la determinación del tratamiento y evaluación del progreso de los pacientes (7).

El tratamiento de los pacientes con HAP ha evolucionado de forma progresiva en la última década, a la vez que ha aumentado su complejidad y la evidencia de su eficacia (8,9). Sin embargo, no se puede considerar el proceso de tratamiento de los pacientes con HAP de una manera sencilla solo con la prescripción de fármacos; por el contrario, se deben crear estrategias individuales para cada paciente que incluyan la evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad y la posterior respuesta al tratamiento.

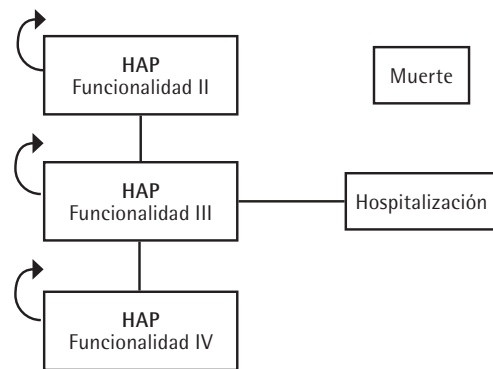
En una entidad promotora de salud (EPS) perteneciente al régimen contributivo de Bogotá D.C., Colombia, se ha incrementado el uso de riociguat como tratamiento principal para la CF II. Considerando el impacto financiero que tiene la adopción de esta terapia para el manejo de la HAP (10), se hace necesario evaluar la costo-efectividad de este tratamiento farmacológico frente al sildenafil, lo que se convierte en el objetivo de la presente investigación. Es importante resaltar que las dos moléculas de tratamiento son alternativas comparables de manejo, pues pueden sustituirse una por la otra o administrarse a subconjuntos distintos de pacientes, sin dejar de lado el criterio y los objetivos del médico para cada sujeto en el abordaje del tratamiento.

Materiales y métodos

Marco analítico

Se estructuró un modelo de cadenas Márkov (figura 1) —desarrollado en el programa Microsoft Excel para la simulación de datos— en un horizonte temporal de por vida (30 años) en ciclos semestrales y con tasa de descuento del 5%. Se consideraron cuatro etapas y se asumió que los individuos inician en CF II en monoterapia con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil) o estimulador de la guanilato ciclasa (riociguat) y al progresar a CF III se adiciona a su terapia un antagonista del receptor de la endotelina; finalmente, en la CF IV los individuos salen del modelo y empiezan a utilizar un análogo de prostaciclina manteniendo la terapia previa (5).

Figura 1. Modelo Márkov



HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Fuente. Elaboración propia.

Al iniciar el tratamiento se administraron dosis de riociguat de 1,5 mg y 2,5 mg, en las cuales se podía aumentar la cantidad si se presentaba una presión arterial sistólica 95 mmHg, asumido en la variable de falta de eficacia (8,11). Para sildenafil se incluyeron posologías de 20 mg, 40 mg y 80 mg; con este se supuso que las personas mantenían su prescripción en el tiempo (9,11). En ambas tecnologías en la CF III se mantiene el tratamiento de la CF II y se incorpora un antagonista del receptor de la endotelina compuesto de tres posibles opciones: bosentan, ambriestan y macitentan. Cabe resaltar que las tres tecnologías antes nombradas se unificaron con la aplicación de un promedio simple en el cálculo de probabilidades transitorias y costos (8,12-15).

Por consejo de un experto clínico, dentro de los eventos adversos solo se consideró la inclusión del síncope, pues tiene mayor complejidad para su tratamiento, lo que se refleja en un alto costo frente a las demás complicaciones producidas por los medicamentos; esto solo se presenta en la CF III. Sin embargo, los individuos pueden ser hospitalizados en todas las CF.

Para la construcción de las probabilidades del modelo se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en la base de datos PubMed; en la mortalidad se tomaron las tasas indicadas en los estudios y se consideraron muertes por otras causas reportadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (tabla 1). Respecto a las utilidades, se asumieron las planteadas por Keoght et al. (16) en 2007 con la aplicación de SF-36 en 177 pacientes con HAP para la evaluación de bosentan, esto por la ausencia de estudios que calculen las utilidades de las tecnologías evaluadas (16).

Tabla 1. Probabilidades transitorias y mortalidad.

Parámetro del modelo		Probabilidad Max	Rango en el análisis de sensibilidad		Fuente	
Min						
Sildenafil 20 mg Hospitalización Mortalidad	Progresión	0,022	0,018	0,026	(9)	
		0,015	0,012	0,018		
		0,007	0,006	0,009		
Sildenafil 40 mg Hospitalización Mortalidad	Progresión	0,015	0,012	0,018		
		0,015	0,012	0,018		
		0,011	0,009	0,013		
Sildenafil 80 mg Hospitalización Mortalidad	Progresión	0,036	0,029	0,043		
		0,014	0,011	0,017		
		0,014	0,011	0,017		
Sildenafil + antagonista del receptor de la endotelina Progresión Hospitalización Mortalidad	Mejora CF	0,156	0,125	0,187	(12-15)	
		0,161	0,129	0,193		
		0,127	0,102	0,153		
		0,032	0,026	0,039		
Riociguat 1,5 mg Hospitalización Mortalidad	Progresión	0,008	0,006	0,010	(8,17)	
		0,002	0,001	0,002		
		0,031	0,025	0,038		
Riociguat 2,5 mg Hospitalización Mortalidad	Progresión	0,070	0,056	0,084		
		0,008	0,006	0,009		
		0,015	0,012	0,018		
Riociguat + anta- gonista del recep- tor de la endotelina	Riociguat 1,5 mg	Mejora CF	0,144	0,115	0,172	(8,11)
		Progresión	0,295	0,236	0,354	
		Hospitalización	0,046	0,037	0,055	
		Mortalidad	0,036	0,029	0,044	
	Riociguat 2,5 mg	Mejora CF	0,165	0,132	0,198	
		Progresión	0,095	0,076	0,114	
		Hospitalización	0,056	0,045	0,067	
		Mortalidad	0,031	0,025	0,037	
		Falta de eficacia de riociguat 1,5 mg	0,009	0,007	0,011	
Eventos Adversos CF III Sincope Riociguat 1,5 mg Sincope Riociguat 2,5 mg	Sincope Sildenafil		0,034	0,027	0,041	(12-15)
			0,027	0,022	0,033	(8,17)
			0,033	0,026	0,040	(8,11)
Utilidades CF III CF IV	CF II		0,67	0,57	0,77	(16)
			0,60	0,50	0,70	
			0,52	0,43	0,61	
Muerte por otras causas		0,03	0,02	0,03	(18)	

CF: clase funcional.

Fuente. Elaboración propia.

Para los costos de los medicamentos se usó como fuente la base de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos de 2017 (enero-diciembre), tomando como base de análisis el canal institucional-laboratorio. Para la determinación del valor de los

procedimientos se utilizó el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales de 2001, aumentando el valor base un 30%. Por último, las frecuencias de uso se tomaron de los datos suministrados por la EPS Famisanar (19) (tabla 2).

Tabla 2. Costos incluidos en el modelo

Parámetro del modelo	Valor semestral unitario	Min	Max	Fuente
Evaluación inicial	\$1.960.634	\$1.508.180	\$2.186.861	(20)
Costos de control	\$902.100	\$693.923	\$1.006.188	(20)
Hospitalización	\$650.563	\$500.433	\$725.628	(20)
Sincope	\$426.676	\$328.212	\$475.908	(20)
Riociguat 1,5	\$50.350.838	\$38.731.413	\$56.160.550	(21)
Riociguat 2,5	\$83.918.063	\$64.552.356	\$93.600.916	(16)
Riociguat 1,5 inicio	\$49.063.328	\$37.741.021	\$54.724.481	(16)
Riociguat 2,5 inicio	\$80.791.253	\$62.147.117	\$90.113.320	(21)
Sildenafil 20 mg	\$3.066.000	\$2.358.462	\$3.419.769	(21)
Sildenafil 40 mg	\$6.132.000	\$4.716.923	\$6.839.538	(21)
Sildenafil 80 Mg	\$12.264.000	\$9.433.846	\$13.679.077	(21)
Bosental	\$34.583.750	\$26.602.885	\$38.574.183	(21)
Macitentan	\$80.904.075	\$62.233.904	\$90.239.161	(21)
Ambriestan	\$23.560.750	\$18.123.654	\$26.279.298	(21)
Promedio antagonista del receptor de la endotelina	\$46.349.525	\$35.653.481	\$51.697.547	(21)
Promedio antagonista del receptor de la endotelina inicio	\$45.465.192	\$34.973.224	\$50.711.175	(21)
Empeoramiento clínico	\$1.531.580	\$1.178.138	\$1.708.300	(20)
Costo tratamiento CF IV	\$21.837.450	\$16.798.038	\$24.357.156	(20)

CF: clase funcional.

Fuente. Elaboración propia.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis univariado en los costos, dado que se presenta incertidumbre en la cantidad de servicios que puede utilizar un individuo. Para esto se implementó un análisis determinístico con tasas de descuento de 0%, 3,5%, 7% y 12% (19,22).

Además, se incorporó un análisis probabilístico mediante simulaciones de MonteCarlo con 1.000 interacciones, donde se consideró una distribución beta para las utilidades, gamma para los costos y log normal para las variables de progresión, mortalidad y eventos adversos (19,23).

Consideraciones éticas

Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (24), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio se clasifica en la categoría “sin riesgo” ya que es un estudio sin intervención y los datos se obtuvieron de la revisión de la literatura. La investigación cuenta con el aval de la Universidad Jorge Tadeo Lozano.

Resultados

Con respecto al análisis de costo-efectividad caso base, en la tabla 3 se muestran los resultados con una tasa de descuento del 5%. Todos los valores están expresados en millones de pesos (19).

Tabla 3. Análisis de costo-efectividad caso base

Alternativas	Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	Razón de costo-efectividad
Sildenafil	\$76		3,4		
Riociguat	\$1.268	\$1.192	5,7	2,3	\$529,2

AVAC: años de vida ajustados según la calidad.

Fuente. Elaboración propia.

Se realizó el estudio por CF y se identificó que sildenafil es dominante en la CF II, mientras riociguat en la CF III se sitúa en el plano de costo-efectividad (tabla 4).

Tabla 4. Análisis de costo-efectividad por clase funcional

Alternativas	Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	Razón de costo-efectividad
CF II					
Sildenafil	\$51		3,3		
Riociguat	\$398	\$347	2,5	-0,8	Dominada por sildenafil
CF III					
Sildenafil	\$14		0,2		
Riociguat	\$806	\$792	0,37	0,16	\$7,130

AVAC: años de vida ajustados según la calidad.

Fuente. Elaboración propia.

En la tabla 5 se muestran los resultados con las tasas de descuento de 0%, 3,5%, 7% y 12%; allí se identifica que en todos los escenarios riociguat es costo-efectivo. Al analizar por CF se encuentra que sildenafil en CF II es dominante, mientras riociguat en la CF III es costo-efectivo en todos los escenarios (19).

Tabla 5. Resultados de costo-efectividad con tasas de descuento de 0%, 3,5 %, 7% y 12%

Alternativas	Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	Razón de Costo efectividad
Tasa de descuento 0% Riociguat	Sildenafil	\$237	7,441		
	\$4.058	\$3.820,8	10,309	2,87	\$1.332,2
Tasa de descuento 3,5% Riociguat	Sildenafil	\$146	5,609		
	\$2.596	\$2.450	8,337	2,73	\$898
Tasa de descuento 7% Riociguat	Sildenafil	\$105	4,479		
	\$1.836	\$1.730	7,009	2,53	\$684
Tasa de descuento 12% Riociguat	Sildenafil	\$76	3,486		
	\$1.268	\$1.192	5,738	2,25	\$529

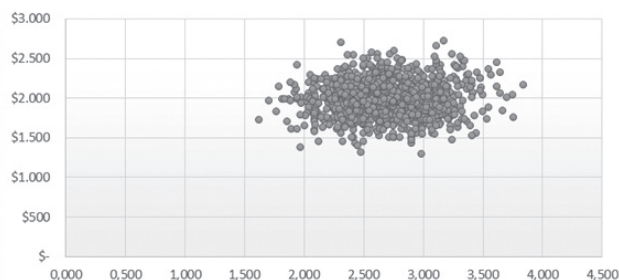
Alternativas		Costo	Costo incremental	AVAC	AVAC incremental	Razón de Costo efectividad
Resultados por clase funcional						
Tasa de descuento 0%	CF II	Sildenafil	\$144		6,910	
		Riociguat	\$989	\$845	4,395	-2,51
	CF III	Sildenafil	\$58		0,466	
		Riociguat	\$2.938	\$2.880	0,729	0,26
Tasa de descuento 3,5%	CF II	Sildenafil	\$92		5,213	
		Riociguat	\$678	\$586	3,573	-1,64
	CF III	Sildenafil	\$33		0,348	
		Riociguat	\$1.823	\$1.789	0,572	0,22
Tasa de descuento 7%	CF II	Sildenafil	\$68		4,168	
		Riociguat	\$521	\$453	3,018	-1,15
	CF III	Sildenafil	\$22		0,273	
		Riociguat	\$1.237	\$1.215	0,468	0,19
Tasa de descuento 12%	CF II	Sildenafil	\$51		3,252	
		Riociguat	\$398	\$348	2,486	-0,77
	CF III	Sildenafil	\$14		0,207	
		Riociguat	\$806	\$792	0,369	0,16

AVAC: años de vida ajustados según la calidad.

Fuente. Elaboración propia.

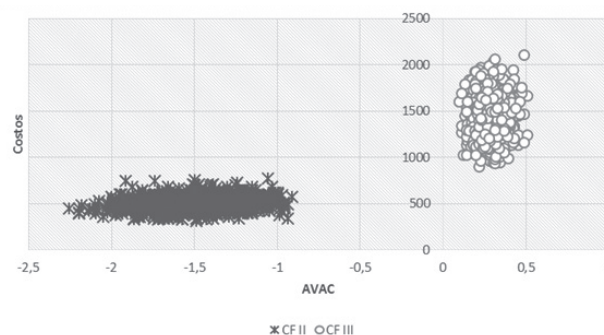
En el análisis probabilístico se demuestra un comportamiento similar respecto a los resultados mostrados con anterioridad (figuras 2 y 3).

Figura 2. Resultados de la simulación de MonteCarlo teniendo en cuenta todo el ciclo de tratamiento



Fuente. Elaboración propia.

Figura 3. Resultados de la simulación de MonteCarlo en el plano de costo-efectividad por clase funcional



AVAC: años de vida ajustados según la calidad; CF: clase funcional.

Fuente. Elaboración propia.

Para el análisis de RICE y curva de aceptabilidad es importante resaltar que en el caso colombiano no existe un umbral determinado; por lo tanto, se planteó como umbral de aceptabilidad los valores que se ubiquen entre 1 y 3 producto interno bruto per cápita, con un valor estimado de \$18.828.100 (19,25). Bajo estos parámetros, riociguat no es costo-efectivo para el país, dado que su probabilidad es de 0.

Discusión

En el estudio de costo-efectividad desarrollado por Coyle et al. (23) en el 2016 se evidencia un comportamiento dominante por parte de sildenafil en todas las CF, lo cual se diferencia de los resultados hallados en la presente investigación, donde se encontró que riociguat en la CF III es costo-efectivo; este comportamiento se puede dar por las frecuencias de uso. Respecto a los años de vida ajustados según la calidad, estos son más bajos, pero se asemejan más a lo reportado por Chen et al. (26) en el 2009; en este caso los de riociguat también son más altos. Aunque los resultados varían, al realizar el análisis en el umbral de aceptabilidad se llega a la misma conclusión: riociguat no es costo-efectivo. Este comportamiento se da por su alto costo, alejado en gran medida de lo que está dispuesto a pagar el sistema general de seguridad social en salud.

La principal dificultad del estudio fue la obtención de datos sobre riociguat debido a los pocos estudios que se han realizado sobre este medicamento a nivel mundial; por este motivo, se decidió realizar un promedio con los medicamentos que se pueden combinar. Para próximos estudios se aconseja la incorporación de la CF IV, además de integrar las diferentes combinaciones de medicamentos para el tratamiento de HAP, pues en la presente investigación solo incluyó un pequeño espectro de todas las posibles combinaciones. Por otra parte, solo se consideró un efecto adverso presente en CF III; esta decisión fue tomada por recomendación de un médico experto, pero es aconsejable la inclusión de otros.

Es importante resaltar la poca información epidemiológica que se tiene para Colombia sobre la población con HAP. Esto se genera desde el diagnóstico inicial, donde se presentan problemas para su identificación a consecuencia de la similitud de los signos y síntomas de otras patologías respiratorias crónicas. Además, existe desconocimiento o falta de aplicación de los criterios diagnósticos para la clasificación de los pacientes, lo que conlleva a dificultades en el manejo de la enfermedad.

Otro aspecto a tener en cuenta es la necesidad de implementar herramientas que permitan evaluar la calidad de vida con riociguat, dado que su forma de ser suministrado puede generar impactos negativos en la utilidad de los individuos.

Asimismo, se consideró como principal herramienta para identificar la progresión o mejoría en el HAP el test de marcha, siendo sus principales problemas las subjetividades en el diagnóstico y la posibilidad de llegar a omitir factores relevantes.

Conclusión

Aunque riociguat ofrece mejoras en la calidad de vida, para el caso colombiano se aconseja la implementación de sildenafil como medicamento de primera línea. Teniendo en cuenta las prevalencias e incidencias de la HAP, se evidencia que es una población pequeña la que sufre esta enfermedad, por lo que es aconsejable realizar un análisis de impacto presupuestal para determinar los beneficios de los tratamientos.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Dueñas R. Estado del arte en hipertensión pulmonar y cateterismo cardiaco derecho. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(Suppl 1):16-9. DOI: 10.1016/j.rccar.2017.07.002.
2. Regard L, Montani D. Hipertensión arterial pulmonar. *EMC - Tratado Med.* 2018;22(1):1-11. DOI: 10.1016/S1636-5410(17)87874-0.
3. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):S40-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032.
4. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology and Registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):D51-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.

5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):177.e1-177.e62. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.01.002.
6. Alves JL Jr, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCDs, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in the Southern Hemisphere. *Chest*. 2015;147(2):495-501. DOI: 10.1378/chest.14-1036.
7. Escribano-Subias P, Albert Barberà-Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(5):583-96. DOI: 10.1016/S0300-8932(10)70121-4.
8. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314-22. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
9. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010.
10. Romano-Gómez G, Ávila-Reina A, Díaz-Ortega MH. Análisis de impacto presupuestal de las terapias combinadas bosentan + sildenafil, ambrisentan + tadalafil e iloprost + bosentan en pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAPG1 idiopática-HAPI y asociada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO en Colombia. Bogotá D.C.: Instituto de evaluación Tecnológica en Salud; 2016 [consultado 2018 Nov 21]. Disponible en: www.iets.org.co.
11. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. DOI: 10.1183/09031936.00090614.
12. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, et al. ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(2):93-9. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
13. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):405-13. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
14. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J*. 2015;46(2):414-21. DOI: 10.1183/09031936.00209914.
15. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
16. Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension: Improvement and Maintenance With Bosentan. *J Hear Lung Transplant*. 2007;26(2):181-7. DOI: 10.1016/j.healun.2006.11.009.
17. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
18. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DA-NE). Estadísticas vitales nacimientos y defunciones [Internet]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/nacimientos-y-defunciones>
19. Moreno-Viscaya M, Mejía-Mejía A. Castro-Jaramillo HE. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Bogotá D.C.: Instituto de evaluación tecnológica en salud; 2014 [citado 2018 Nov 2]. Disponible en: www.iets.org.co.
20. Colombia. Concejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001 (diciembre 19): Por el cual se aprueba el "Manual de Tarifas" de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social "EPS-ISS" [Internet]. Bogotá D.C.; 2001 [citado 2018 Nov 17]. Disponible en: <http://www.hrd.gov.co/documentos/facturacion/MANUAL%20DE%20FACTURACION%202013/TARIFAS%20ISS%20-01%20AC256.pdf>
21. Sistema integral de información de la protección social (SISPRO). Sistema de información de precios de medicamentos - SISMED [Internet]. Bogotá D.C.: SISPRO; 2017 [citado 2018 Nov 17]. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
22. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes [Internet]. 4ta ed. Oxford: Oxford University Press; 2015 [citado 2018 Nov 16]. 445 p. Available from: <https://www.oupjapan.co.jp/en/node/8281?language=en>
23. Coyle K, Coyle D, Blouin J, Lee K, Jabr MF, Tran K, et al. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):509-20. Doi: 10.1007/s40273-015-0366-8.
24. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993.
25. Bando de la república. PIB, Metodología año base 2015 [Internet]. Bogotá D.C.: Banco de la República; [citado 2018 Nov 2]. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/ PIB>
26. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs J, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(49):1-320. DOI: 10.3310/hta13490.